Aus der Hautklinik der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. med. Wilhelm Schneider

DER EINFLUSS VON GRUNDLAGEN UND STEROIDEN AUF DIE EPITHELISIERUNG EXPERIMENTELLER BLASEN AN DER MENSCHLICHEN HAUT

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Zahnheilkunde
dem Fachbereich Klinische Medizin
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Carsten Taaks
aus Brünn

1974

Aus der Hautklinik der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. med. Wilhelm Schneider

DER EINFLUSS VON GRUNDLAGEN UND STEROIDEN AUF DIE EPITHELISIERUNG EXPERIMENTELLER BLASEN AN DER MENSCHLICHEN HAUT

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Zahnheilkunde
dem Fachbereich Klinische Medizin
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Carsten Taaks
aus Brünn

1974

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Dekan :	Prof. Dr. E.Körber
1.Berichterstatter :	Prof. Dr. H.Tronnier
2.Berichterstatter :	Prof. Dr. W.Schneider

FOTO - SCHNELLDRUCK Hans - Joachim Köhler - 74 TÜBINGEN - Neue Strasse 11

Inhaltsverzeichnis

Einleitung.....S. 3
Stellung des Problems.....S. 9
Methodik
Das Krankengut.....S. 1o
Versuchsablauf
Das KIESTALLA-Gerät.....S. 12
Defektausbildung.....S. 12
Prüfpräparate.....S. 17
Die Heilungsabläufe.....S. 19
Die Versuche im einzelnen.....S. 21
Diskussion.....S. 4o
Zusammenfassung.....S. 44
Literaturverzeichnis.....S. 47

Einleitung

Aufgabe dieser Dissertation soll es sein, in einem bis zum Schluß durchgeführten Blindversuch anhand eines kleinen Krankengutes mit einer Reihe verschiedener Zubereitungen zu überprüfen, welchen Einfluß Steroide und Grundlagen auf die Epithelisierung experimenteller Blasen haben, die nach der Methode KIESTALLA erzeugt wurden.

Zugrunde lag die Methodik der Dissertation SCHWADERER. Aus dieser Arbeit ging hervor, daß eine Salbe mit einem o,o5 %igen Corticoidgehalt an Fluprednylidenacetat experimentell erzeugte Hautdefekte therapeutisch besser beeinflußte, als eine Anzahl unterschiedlicher Externa (Puder, Salben, Gel und Sprays) ohne Corticoidzusatz.

Da Corticoide aufgrund ihrer pharmakologischen Eigenschaften die Epithelisierungsvorgänge nicht im Sinne einer Beschleunigung beeinflussen dürften, soll in der vorliegenden Arbeit versucht werden, die Frage zu klären, ob die von SCHWADERER beschriebenen Ergebnisse auf das Corticoid selbst oder auf die Wirkung der Grundlage zurückzuführen sind.

Die Problemstellung umfaßt ferner die Frage, ob die Applikation desselben Corticoids in einer anderen Grundlage oder mit weiteren Zusätzen zu vergleichbaren oder unterschiedlichen Ergebnissen führt.

In diesem Zusammenhang ist auch die Frage von Bedeutung, ob Anabolika die Wirkung von Corticoiden hemmen, und ob in der Auswahl der vorliegenden Muster Stoffe enthalten sind, die bei akutem Geschehen an der menschlichen Haut möglicherweise kontraindiziert sind.

Schließlich ist noch zu klären, ob der heilungsverzögernde Effekt von UV-Licht verschiedener Wellenlängen durch die Anwendung von Mustern aus der vorliegenden Reihe zu kompensieren ist.

Die Behandlung mit topisch applizierten Corticoiden stellt seit 1950 ein sehr wichtiges Prinzip zur Behandlung entzündlicher Hauterkrankungen dar. Hydrocortison war das erste in der Dermatologie verwendete Corticosteroid (RAAB).

Durch chemische Veränderungen am Molekül wurden Substanzen entwickelt, die eine höhere topische Spezifität aufwiesen. Zu ihnen gehört auch das Fluprednylidenacetat, dessen antientzündliche Wirkung pharmakologisch (KRAFT u.a.) klinisch-experimentell (TRONNIER, HOPPE-SEYLER) nachgewiesen wurde.

In pharmakokinetischen Untersuchungen imponierte das schnelle Eindringen in die oberen Epidermisschichten und die äußere geringe Absorption in das Blutsystem, so daß dieses Corticoid für die lokale Behandlung besonders geeignet erschien (LÜCKER).

Ziel der lokalen Corticoidbehandlung soll es nämlich sein, am Entzündungsort optimal dosieren zu können und dabei unerwünschte systemische Mitwirkungen der Corticoide zu vermeiden. Dabei ist die Wirksamkeit eines Corticoidtopicals abhängig von seinen chemischen (Steroidgerüst, Seitenkette) und physikalischen (Teilchengrösse der Wirkstoffe) Eigenschaften, seinem Vehikel und von den Begleitstoffen (NIKOLOWSKI, TRONNIER).

Für die antientzündliche Aktivität eines Corticoids, die man anhand von Cortison und Hydrocortison u.a. dadurch zu erklären versuchte, daß diese Hormone einen stabilisierenden Einfluß auf die Lysosomenmembran zu haben scheinen (THOMAS u. WESSMANN), ist seine pharmakologische Wirkung und sein Penetrationsverhalten verantwortlich.

Diese antientzündliche Aktivität eines lokalen Corticoids setzt sich zusammen aus antiexsudativer und antiproliferativer Wirkung. Ein Teil des antiexsudativen Wirkungsmechanismus ist durch die vasokonstriktorische Wirkung der Corticoide zu verstehen. Der Grad dieser Vasokonstriktion ist abhängig von der Steroidpenetration und damit vom Zustand der Haut (SCHIEFERSTEIN, HEINECKE, KOHLER, BOES). Allerdings ist dieser Effekt nicht allein entscheidend für die antiphlogistische Wirkung der Corticosteroide (TRONNIER). Bei einer Testung der Vasokonstriktion muß die pharmakologische Aktivität des Corticoides sowie die Konzentration und das Penetrationsverhalten berücksichtigt werden (FELDMANN, MAIBACH).

Als weitere experimentelle Untersuchungsmethoden zur Testung von Corticoidwirkungen kommen in Frage:

- Die Messung der Biosynthesebeeinflussung von Prostaglandinen durch Corticoide (MALCOLM).
- Die quantitative Messung der Hydroxyprolinsynthese unter Corticoideinwirkung unter Ver-

wendung von ^{14}C-markierten Prolinen (UITTO).

- Die Messung der Respirationssuppression unter topischer Corticoidbehandlung (ASO).
- Der Fibroblasteninhibitionstest (BERLINER).
- Der Ringgranulomtest zur Messung der antiproliferativen Wirkung (KRAFT), sowie unterschiedliche artifizielle Entzündungsmodelle, z.B. mit der Pyripherquaddel (FISCHER).
- Die Prüfung auf antimitotische Aktivität der Corticoide (FISHER).

Keiner dieser Teste ist jedoch in der Lage über den integraltherapeutischen Effekt umfassend Auskunft zu geben. Letzlich sind nur die Ergebnisse klinischer Prüfungen am Patienten entscheidend.

Um einen weiteren Parameter für die Beurteilung topisch angewendeter Corticoidpräparate zu haben, wurde die Methode nach KIESTALLA herangezogen.

Die Eigenschaften von Grundlagen und Wirkstoffen erscheinen an dieser Stelle besonders relevant, denn bei der äußeren Behandlung von Hautkrankheiten dienen die Vehikel

a) als Arzneimittelträger

b) als aktive Wirkkomponenten.

Das heißt, die Grundlage ist einmal als Vehikelsubstanz ohne eigene Wirkung anzusehen, zum anderen besitzt die Grundlage selbst einen therapeutischen Effekt (TRONNIER/SCHNEIDER).

Zu a) Die Auswahl der Grundlage - die im speziellen Fall aus Paraffinkohlenwasserstoffen und Fettalkoholen besteht - als Arzneimittelträger muß dem aktiven Wirkstoff angepaßt sein, d.h. er muß in die Grundlage einzuarbeiten sein, die galenische Stabilität des Präparates darf nicht negativ beeinflußt werden. Es soll weiterhin die Grundlage ein integrierter Bestandteil der Rezeptur sein, der sowohl dem inkorporierten Wirkstoff als auch dem Zustand der Haut adäquat zu sein hat (TRONNIER).

Ferner muß bei der Konzeption des Präparates berücksichtigt werden, daß der aktive Wirkstoff von der Grundlage an die Haut gut freigegeben wird (NÜRNBERG). Dieses Verhalten ist durch eine Anpassung der physikalischen Eigenschaften des Wirkstoffes (Löslichkeit) an den Grundlagentyp (hydrophil oder hydrophob)

bis zu einem gewissen Grad zu beeinflussen (HAGERMANN). Als ideal anzusehen ist eine Grundlage, die sowohl eine O/W- als auch eine W/O-Phase nebeneinander enthält, da hier die wasser- wie die fettlöslichen Wirkstoffkomponenten maximalen Kontakt zur Haut haben.

Ferner ist die Grundlage für das Penetrationsverhalten des Wirkstoffes, also des Corticoids, mitentscheidend. Durch eine Beeinflussung der obersten Epidermisschichten - vor allem der sogenannten Barriere an der Übergangszone von Stratum corneum zum Stratum granulosum - kann die Durchdringung der Epidermis durch den Wirkstoff entscheidend gesteuert werden (ZESCH).

Durch unterschiedliche Zusammensetzung des Vehikels kann entweder eine schnelle Penetration des Corticoids bis in die tieferen Hautschichten gefördert oder eine Depotbildung in der Barriere erzielt werden.

Für das hier u.a. verwendete Corticosteroid Fluprednyliden-acetat in Cremegrundlage wurde nachgewiesen, daß sich in der Barriere ein Depot ausbildet, das für längere Zeit nachweisbar ist (HOPSU-HAVU). Hierdurch wird eine gleichmäßige und verzögerte Penetration durch die Epidermis erreicht, die zu einer langanhaltenden Lokalwirkung im Entzündungsbereich führt. Gleichzeitig wird eine übermäßige Absorption in das Blut- oder das Lymphsystem vermieden, die zur systemischen Nebenwirkung führen würde.

So konnte innerhalb von 72 Stunden nach Auftragen von Fluprednylidenacetat-Creme (mit ^{3}H-markierter Substanz) auf gesunder Haut im Urin keine Aktivität nachgewiesen werden; auch bei ekzematöser Haut und bei Verwendung von Okklusivverband wurden nur ca. 1o % der aufgetragenen Aktivität im Urin wiedergefunden.

Dementsprechend konnte nach großflächiger Anwendung des Präparates auch unter Maximalbedingungen keine Beeinflußung des Plasmacortisolspiegels unter der Behandlung festgestellt werden (HOLZMANN).

Zu b) Die Einwirkung einer Grundlage kann den therapeutischen Effekt positiv oder negativ beeinflussen.

Die positive Wirkung kann sich z.B. bei trockenen Dermatosen in einer Rückfettung der obersten Hautschichten äußern. Oft dient die Kühlwirkung des Vehikels als therapeutische Maßnahme bei entzündlichen Hauterkrankungen, ferner kann die Grundlage die Granulationsbildung beeinflussen. Die kosmetisch pflegenden Eigenschaften eines Vehikels sowie seine Protektionswirkung vor äußeren Noxen oder vor Reaktionen auf äußere Noxen spielt bei der Behandlung von Hautkrankheiten eine große Rolle.

Beachtet werden muß bei der Auswahl der Grundlagen jedoch, daß

- die Zusammensetzung so gewählt wird, daß keine toxischen bzw. allergischen Reaktionen auftreten, die den Behandlungserfolg mit dem aktiven Wirkstoff in Frage stellen,
- der Grundlagentyp dem Hauttyp bzw. den Phasen entzündlicher Hauterkrankungen angepaßt wird.

Unter einer phasenadäquaten Behandlung ist z.B. das Auftragen einer Lotio oder Ö/W-Emulsion auf eine akute Hautentzündung zu verstehen, während trockene oder chronisch-licheninfizierte Dermatosen einer fetthaltigen Grundlage (vom Typ W/Ö oder Salbe) bedürfen.

Zusätzlich zu der Methode KIESTALLA wurde in den vorliegenden Versuchsserien ein Entzündungsmodell durch ultraviolette Strahlung herbeigeführt.

Die physiologischen Lichtwirkungen betreffen in erster Linie den Erythem- und Pigmentierungseffekt der Haut (TRONNIER/SCHNEIDER). Die Erythemwirkung ist im Wesentlichen durch das UVB (280-315 nm) bedingt, der Pigmentierungseffekt im Hinblick auf die sog.direkte Pigmentierung vom UVA (315-400 nm) und vom sichtbaren Licht abhängig. Lichtempfindlichkeit und Hornschichtdicke verhalten sich umgekehrt proportional zueinander (KIMMIG, WISKEMANN).

Bei einem Lichterythem kommt es zur Leukodiapedese und damit zum pathologisch-anatomischen Substrat der Entzündung (TRONNIER).

UVA bewirkt eine direkte Schädigung der Endothelien in den gefäßführenden Anteilen der Haut. Entzündungserregende, gefäßerweiternde Photoprodukte in der Epidermis werden durch das UVB gebildet (ZIMMERMANN). Epidermis

und Cutis reagieren damit auf Strahlung als eine toxische Schädigung (SCHNEIDER, WAGNER) mit der Ausbildung einer Dermatitis.

Eine Dosierung läßt sich mit Quecksilberhochdrucklampen erreichen, die je nach Abfilterung UVA oder UVB erzeugen und in den vorliegenden Versuchsserien verwendet wurden.

Das UV-Erythem als Entzündungsmodell zur Prüfung von antiphlogistischen Wirkungen von Corticoiden zur lokalen symptomatischen Therapie kann als standartisiertes Verfahren betrachtet werden (BRETT/THEISMANN, SEIDEL/KNOBLOCH, TRONNIER, KLUSSMANN).

Abschliessend sei noch hervorzuheben, daß die Prüfung einer Grundlage auf ihre Anwendbarkeit in der Dermatologie grundsätzlich folgende Untersuchungen berücksichtigen sollte (TRONNIER):

- Prüfung der Haftfestigkeit und Schichtdicke der Grundlage auf der Haut.
- Prüfung der Hauttemperaturbeeinflussung durch die Grundlage.
- Prüfung der Glanzänderung der Haut durch Grundlagen.
- Prüfung der Änderung der Resonanzfrequenz der Haut durch Grundlagen.
- Prüfung der Wirkung von Grundlagen auf die Alkalineutralisationsfähigkeit der Haut.

Stellung des Problems

Aufgabe dieser Dissertation soll sein, in Fortsetzung der Dissertation SCHWADERER mit einer Reihe von Externa zu überprüfen, welchen Einfluß Steroide, Grundlagen und einige andere in der Externatherapie verwendete Inhaltsstoffe auf die Epithelisierung experimenteller Blasen nach der Methode KIESTALLA hat.

Diese Arbeit soll die gleiche Methodik benutzen, wie in der Dissertation SCHWADERER aufgeführt.

Es soll an einem kleinen Krankengut der Versuch gemacht werden, ob durch Vorbestrahlung mit UV (UVA und UVB) allfällige Unterschiede in der Epithelisierung deutlich werden.

Methodik

Das Krankengut

Als Probanden dienten 25 männliche Patienten der Universitäts-Hautklinik Tübingen.

Sie waren alle als hautnormal zu bezeichnen, bzw. litten an lokal begrenzten Hauterkrankungen (Warzen, Naevi, Akne), was die Wundheilung nicht beeinträchtigte. Die Altersbreite lag zwischen 16 und 44 Jahren. Auf weibliche und ältere Personen wurde verzichtet. Es läßt sich nämlich nach SCHWADERER feststellen, daß bei der vernachläßigten Personengruppe die Unterschiede im Heilungsverlauf derart gering sind, daß sie unberücksichtigt bleiben kann.

Diese Personen wurden, da sie keiner Unterteilung wegen Alters-, Geschlechts- und Krankheitsunterschiede bedurften, der Einfachheit halber in 5 Gruppen unterteilt:

5 Patienten für den unbestrahlten Test.

Hier wurden die Präparate und die Defekte zu keinem Zeitpunkt UV-Licht ausgesetzt.

5 Patienten für eine Vorbestrahlung mit UVB.

Diese Wellenlänge wirkte direkt vor dem Auftragen der 13 Muster ein. Die Bestrahlungszeiten lagen bei 4, 6, 8 und 1o Minuten im Abstand von 5o cm.

5 Patienten für eine Bestrahlung mit UVB.

Nachdem die Muster eine Stunde ohne Abdeckung auf die Defekte einwirken konnte, setzte die Bestrahlung zu den schon angeführten Zeiten undin der gleichen Entfernung ein.

5 Patienten für eine Vorbestrahlung mit UVA.

Hier wurde direkt vor dem Auftragen der Muster bestrahlt. Die Bestrahlungszeit war auch hier die gleiche. Der Abstand wurde auf 2o cm reduziert, da diese langwelligere Strahlung einer stärkeren Streuung in der Luft unterliegt. Um annähernd gleiche Bedingungen zu schaffen, wurde auch für diesen Abstand die Bestrahlungszeit auf 4 - 1o Minuten festgelegt.

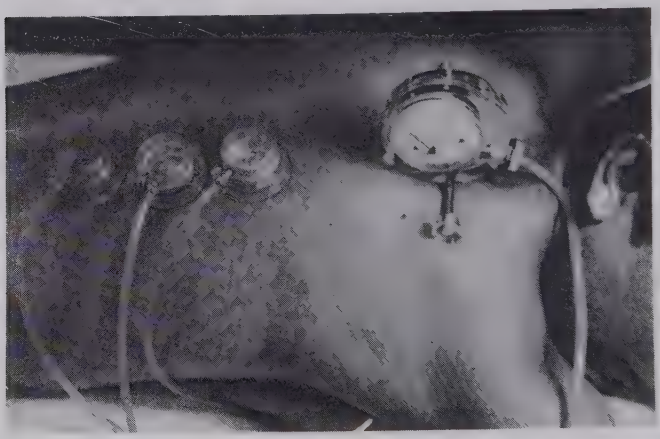
5 Patienten für eine Bestrahlung mit UVA.

Hier wurde eine Stunde nach Einwirken der Präparate bestrahlt.

Versuchsablauf

Das Kiestalla-Gerät

Dieses Hilfsmittel dient zur experimentellen Blasenbildung an der menschlichen Haut. Es wird bei SCHWADERER besonders beschrieben.

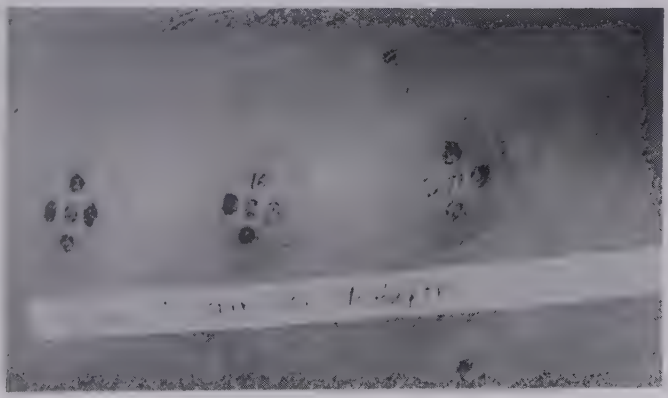


Das Kiestalla-Gerät mit aufgesetzten Saugköpfen.

Defektausbildung

Nach der bei SCHWADERER beschriebenen Methode nach Kiestalla wurden bei den Patienten mechanisch durch ca. 7o Minuten anhaltenden Unterdruck Blasen erzeugt, deren Blasendächer unter aseptischen Kautelen abgetragen wurden.

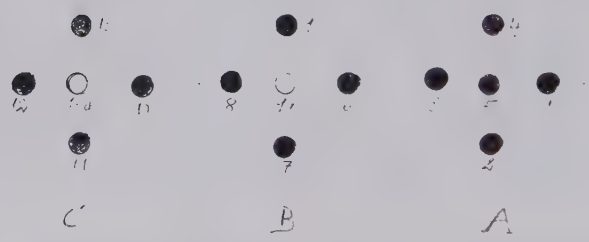
Die ausgebildeten Blasen nach 7o-minütiger Einwirkung von 4oo mm Hg Unterdruck.



Zustand nach Entfernen der abgehobenen Epitheldecke und Trocknen der Defekte.

Die benötigten Hautareale wurden am Rücken ca. 8 cm rechts paraspinal gewählt. In Betracht kamen Felder, die zwischen Schulterblattunterseite und oberem Rand der Beckenschaufel lagen.

Nach vorstehender Abbildung wurden die Defekte in A, B und C eingeteilt. Jeder Defektkomplex besteht aus 5 Epithelläsionen, die nach dem Bild einer Würfel-Fünf angeordnet sind und beginnend mit der äußersten rechten Blase des Feldes A im Uhrzeigersinn durchgehend von 1 - 13 a nummeriert wurden. So tragen die mittleren Läsionen der Defektkomplexe A, B und C die Nummern 5, 9 a und 13 a, wobei 9 a und 13 a unbehandelt blieben.



Auf dem angeführten Areal differiert die Hauttemperatur (bestimmt nach KEPPLER) gegenüber den darunter und darüber gelegenen Partien (31,7 - 32,4 C°, bzw. 33,2 - 33,6 C°) relativ geringfügig. Sie betrug im Durchschnitt 32,o C° ± o,1 Grad. Damit war eine Situation gegeben, daß an den zum Testablauf benötigten Hautarealen nahezu konstante Durchblutungsverhältnisse herrschten.

Eine verschiedene Hautempfindlichkeit innerhalb dieser Partien blieb unberücksichtigt. Die Umweltsbedingungen wurden ebenso möglichst konstant gehalten, d.h. daß bei jeder Untersuchung die gleichen klimatischen Bedingungen, 28 C° und 5o % Luftfeuchtigkeit (HEINECKE), herrschten.

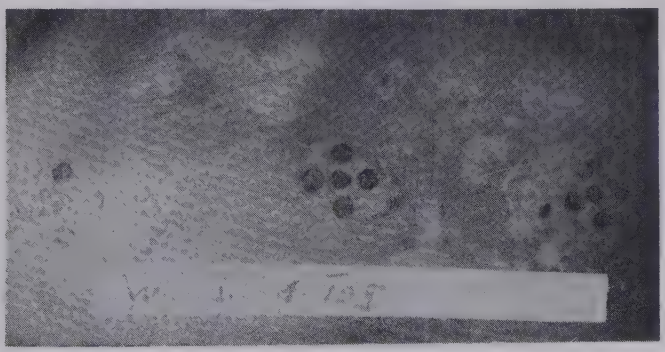
Eine Gewöhnungszeit von 15 Minuten wurde ebenfalls eingeräumt, um eine Beruhigung der Patienten und damit Ausschaltung störender Faktoren (Stress) zu erzielen. Die möglichst gleiche Stoffwechsellage wurde dadurch angestrebt, daß die Kontrolluntersuchungen ca. 3 Stunden nach der letzten Mahlzeit vorgenommen wurden. Es spielen diese

beide Faktoren, vegetative Verfassung (KOHLER) und klimatische Bedingungen (HEINECKE), keine unwesentliche Rolle beim Einwirken von Medikamenten.

Die im Vergleich zur Haut an Arm und Oberschenkel reaktionsfreudigere Rückenhaut (WERNER und RUPPERT) wurde in den vorliegenden Epikutantest-Serien bevorzugt.

Es war darauf zu achten, daß Cortison-Präparate zur Feststellung evtl. allergischer Reaktionen nicht mehr verabreicht wurden. Bei den durchgeführten Epikutantests mit den 13 Mustern ließ sich bei allen Versuchspersonen keine Reaktion erkennen.

Die Kontrollen wurden jeweils zur gleichen Zeit, d.h. nach 24 Stunden vorgenommen.



Zustand der Defekte nach 24 Stunden.
Deutliche Abnahme der Exsudation.

Für das Fortschreiten der Epithelisierung wurde nach Abschluß der Vorversuche ein willkürlicher Bewertungsschlüssel aufgestellt.

So bedeuten:

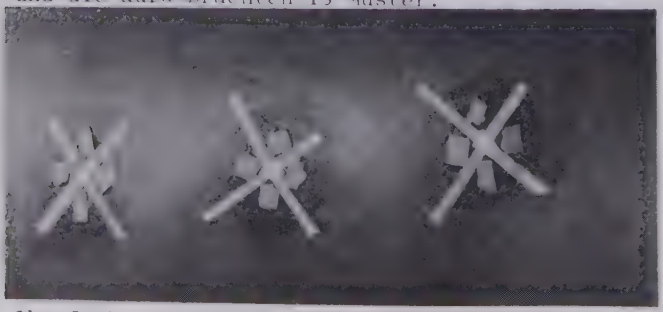
I	-	nicht epithelisierte, nässende offene Defekte
II	-	wie I, nur trocken
III	-	Granulationssprossen, wenig Randepithel
IV	-	epithelisierte Defekte mit noch ca. stecknadelkopfgrosser zentraler Öffnung
V	-	vollkommene Epithelisierung

Die gesetzten Defekte wurden täglich zur gleichen Zeit und mit gleicher Menge, o,o5 cm^3, Charge über 7 Tage behandelt und nach obigem Schlüssel beurteilt.

Als Verbandmaterial für die Abdeckung sämtlicher Defekte wurde Zellstoff gewählt. Dieser wurde auf die Grösse von 6 mm Ø zurechtgeschnitten. Beschickt oder unbeschickt (die zwei mittleren Leerfelder der Blaseneinheiten B und C) wurden sie mit ca. 1 mm Leuko-Silk-Streifen fixiert. Diese wurden, wie man aus der Abbildung entnehmen kann, über Kreuz angeordnet. So wurde eine Vermischung der einzelnen Präparate untereinander vermieden.

C B A

Abdecken der mittleren Felder durch Leuko-Silk und die aufgebrachten 13 Muster.



Abgedeckte Defekte vor Aufbringen der Poro-Test-Pflaster.

Nach dem Beschicken der zu behandelnden Defekte wurden die einzelnen Einheiten in toto mit Poro-Test-Flecken abgedeckt.

Prüfpräparate

Nach Abschluß der im folgenden beschriebenen experimentellen Untersuchungen ergab die Öffnung des vorher unbekannten Codeschlüssels folgende Zusammensetzung der Prüfpräparate.

Nr. 1 Ambiphile Cremegrundlage (Cremegrundlage des fluorprednylidenhaltigen Handelspräparates Decoderm Creme, Merck Darmstadt).

Zusammensetzung:
Polyoxyäthylensorbitanfettsäureester
(HLB-Wert: 15,6)
Cetylstearylalkohol
Glycerinmonofettsäureester
Propylenglykol
Paraffinkohlenwasserstoffanteile
gesättigtes Neutralöl in Form von Miglyol ®
feindisperse Kieselsäure in Form von Aerosil ®
Wasser ca. 40 %.

Nr. 2 Salbengrundlage (Salbengrundlage des fluorprednylidenhaltigen Handelspräparates Decoderm Salbe, Merck Darmstadt).

Zusammensetzung:
Cetylalkohol
Paraffinum delutum
Sorbinsäure
Vaselinum album (nach Angaben des Herstellers).

Nr. 3 Salbengrundlage wie 2. + 0,05 % Fluprednylidenacetat + 2 % Allantoin.

Nr. 4 W/Ö-Emulsion mit Linolsäuren, Pro-Vitamin-A, Vitamin-D_3-Cholesterin, Vitamin-E-acetat (Handelspräparat Linola Fett, Firma Dr. August Wolff, Bielefeld).

Nr. 5 Ö/W-Emulsion mit Linolsäuren (Handelspräparat Linola, Firma Dr. August Wolff, Bielefeld).

Nr. 6 Salbe mit Harnstoff, Hydrocortison, Milchsäure und Betain (Handelspräparat Calmurid HC, Hersteller: Deutsche Pharmazie GmbH, Frankfurt).

Nr. 7 Cremegrundlage wie 1. + o,1 % Fluprednyliden-acetat (Handelspräparat Decoderm Creme, Merck Darmstadt).

Nr. 8 Salbengrundlage wie 2. + 2 % Allantoin.

Nr. 9 Cremegrundlage wie 1. + 2 % Allantoin.

Nr. 1o Wasserfreie Salbe + Fluoroformylon, Steranabol, Aminosidin und Substanz P 7 (Handelspräparat Deidral, Deutsche Farmitalia GmbH).

Nr. 11 Salbe mit Harnstoff, Milchsäure und Betain (Handelspräparat Calmurid, Deutsche Pharmacia GmbH, Frankfurt).

Nr. 12 Cremegrundlage wie 1. + o,1 % Fluprednyliden-acetat + 2 % Allantoin.

Nr. 13 Salbengrundlage wie 2. + o,o5 % Fluprednyliden-acetat (Handelspräparat Decoderm Salbe, Merck Darmstadt).

Die Hauptinhaltsstoffe dieser Versuchspräparate und ihre Eigenschaften sind in den, im folgenden angeführten, Veröffentlichungen ausführlich beschrieben.

Bei diesen Stoffen handelte es sich besonders um:

1. Fluprednyliden-acetat, ein ausschließlich äußerlich angewandtes Corticosteroid mit einer starken antientzündlichen Wirkung (KRAFT, HARTING, KIESER). Seine klinische Anwendung bei entzündlichen Krankheiten ist umfassend beschrieben (BORELLI, GEHRKEN, MILBRAND, SCHWIND, WEITGASSER).

2. Allantoin, ein Glyoxylsäure-diureid. Diese in tierischen Organismen und pflanzlichen Materialien weit verbreitete Substanz wurde in Fliegenmaden, Hundeharn, Schwarzwurzeln und Weizenkeimen nachgewiesen (NOWAK).

   Als Indikationsgebiet gilt die lokale Behandlung von Wunden zur Entfernung von nekrotischem Gewebe und zur Förderung von Zellproliferation. Ebenso eignet es sich zur Therapie von Psoriasis vulgaris und intern gegeben zur Heilung von Ulcus pepticum des Oesophagus.

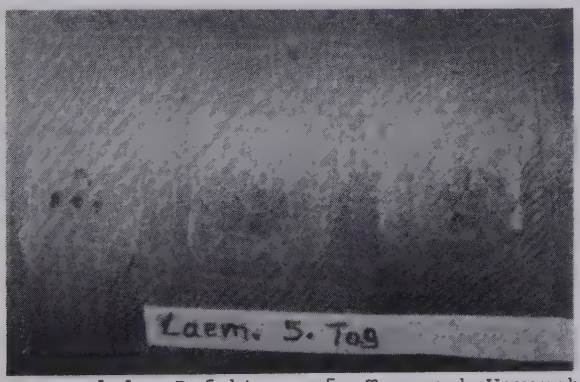
   Allantoin wird gerne als Zusatzmittel für eine Reihe von pharmazeutischen und kosmetischen Präparaten verwendet.

3. Harnstoffmischsäurekombinationen zur Behandlung hyperkeratotischer ekzematöser Hauterkrankungen (SWANBECK).

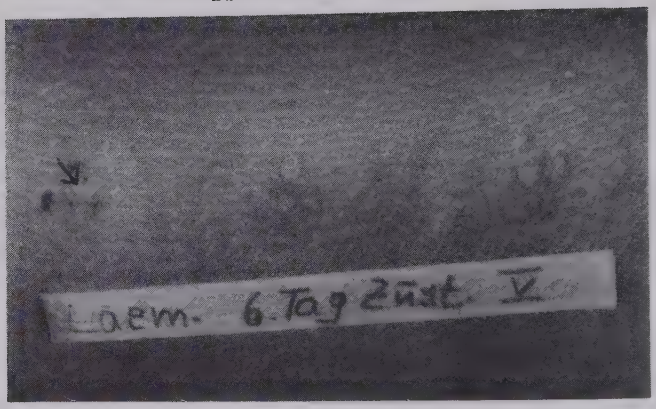
4. Fluoroformylon/Steranabol ®, bei diesem Kombinationspräparat soll die katabole Wirkung des Corticoids durch das Anabolikum kompensiert werden (BREUER).

Die Heilungsabläufe

Die Beurteilung erfolgte durch makroskopische Begutachtung. Dabei zeigte sich, daß bei den unbestrahlten und bestrahlen Versuchen die Muster 1, 2, 5 evtl. auch 8 und 9 die Epithelisierung (ausgedrückt durch die Stufen I - V) im Vergleich zu den Null-Werten (9 a, 13 a) derart beschleunigten, daß es unter dieser Therapie zu einer abgeschlossenen Heilung kam, die im Schnitt einen Tag früher abgeschlossen war, als die der sich selbst überlassenen Defekte.



Zustand der Defekte am 5. Tag nach Versuchsbeginn. Nahezu vollständige Ausheilung.



Zustand der Defekte am 6. Tag.
Vollständige Ausheilung mit Ausnahme des mittleren, linken Leerfeldes.

Andererseits ließen sich jedoch Muster erkennen, die bedeutend weniger gute Eigenschaften auf die Epithelisierung ausübten. Dies waren vor allem die Muster 3, 6, 7, 1o und 12.

Hier ließ sich feststellen, wiederum verglichen mit den unbehandelten Stellen, daß zu dem Zeitpunkt, an dem sämtliche anderen Defekte bereits Zustand V zeigten, d.h. vollständig geschlossen waren, diese Stellen im Heilungsablauf deutlich zurücklagen.

Die nicht erwähnten Muster nahmen eine Mittelstellung ein, d.h. die Heilung unterschied sich unter ihrem Einfluß nur unwesentlich von der der Null-Stellen.

Der 4. Tag nach Defektsetzung war besonders bemerkenswert.

Zu diesem Zeitpunkt ließen sich deutlich die unterschiedlichen Heilungsstufen erkennen. An früheren Tagen waren die eigentlichen Epithelisierungsgrade noch sehr undeutlich, bzw. der Unterschied lag dann z.B. nur in einem nässenden oder nicht-nässenden Erscheinungsbild.

Die Versuche im einzelnen

Bei dem ersten Versuch handelt es sich um 5, als hautnormal zu bezeichnende Personen mit dem Altersdurchschnitt von 28,5 Jahren. Diese Probanden standen nicht unter interner Steroid-Therapie und zeigten nach dem von WERNER und RUPPERT vorgeschlagenen Epikutantest über 24 Stunden auf die vorliegenden 13 Muster keine positive Reaktion.

Am ruhenden, entspannten Patienten wurden dann mit dem Kiestalla-Gerät bei 4oo mm Hg Unterdruck 15 Blasen gezogen.

Dabei war darauf zu achten, daß es weder zu einem Absinken des Druckes kam (auf diese Weise bilden sich die Blasen ungleichmäßig aus), noch zu einem Überschreiten der 4oo mm-Grenze. Extremer Unterdruck zieht eine kapilläre Blutung nach sich, sodaß beim Beschicken der Defekte die Wirkstoffe direkt in die Blutbahn aufgenommen werden und eine lokale Resorption nicht mehr zustandekommt.

Anschliessend erfolgte das vorsichtige Abtragen der Blasendächer unter aseptischen Bedingungen, um bereits bei diesem Arbeitsgang die Gefahr einer zusätzlichen entzündlichen Reaktion zu vermeiden. Das angefallene, als entzündlich zu bezeichnende Exsudat wurde mit einem sterilen Tupfer entfernt, um auch für die weniger hydrophilen Muster gleiche Kontaktbedingungen zu schaffen, wie für die, die auf feuchter Unterlage besser haften.

Nun erfolgte das Beschicken der Defekte nach dem bekannten Prinzip. Dabei zeigte sich im Vergleich zu den Leerstellen, daß es bei einigen Defekten bereits Sekunden nach dem Auftragen einzelner Muster zu einem deutlichen Rückgang der Exsudation kam.

Beschickt wurde zunächst der mittlere Defekt (Nr. 5), gleichzeitig wurden die Läsionen 9 a und 13 a abgedeckt.

Nach dem Fixieren mit den kreuzweise angeordneten Leuko-Silk-Streifen wurden die restlichen Defekte nach der bereits angeführten Reihenfolge behandelt.

Dabei bemerkten alle Patienten einen als stechend oder brennend beschriebenen Schmerz als sie mit den Mustern 6 und 11 in Berührung kamen. Dieses Brennen hielt bis zu einer Stunde nach Musterauftrag an. Bei den späteren Kontrollen wurde dieser Effekt nicht mehr bemerkt.

Nach 24 Stunden wurde jeweils eine Kontrolle durchgeführt, der Epithelisierungszustand dem entsprechenden Schlüssel gemäß festgestellt und die einzelnen Defekte mit den dazugehörenden Mustern neu beschickt und mit neuem Material

abgedeckt.

Das Ergebnis dieser ersten Versuchsserie läßt sich graphisch wie folgt darstellen:

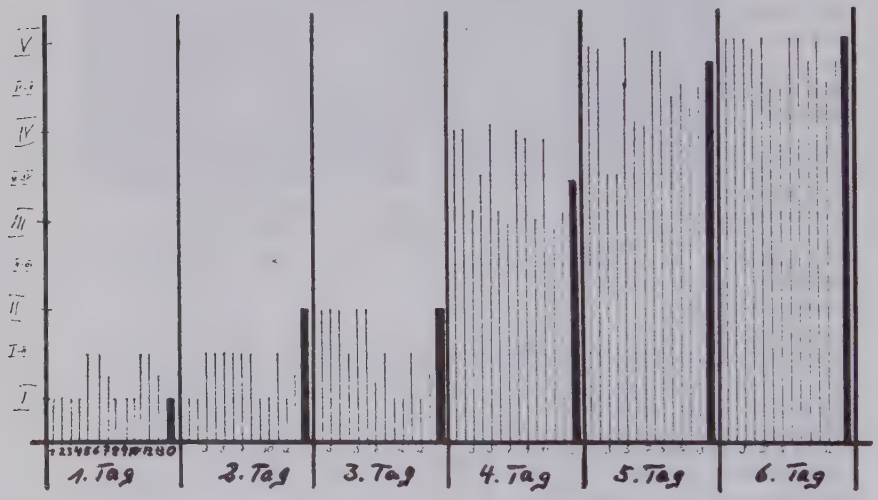


Abb. 1

Bei diesem, wie bei allen anderen Versuchen, sind alle 5 Personen zusammen erfaßt.

Die Nummerierung der Muster entspricht der Nummerierung der Defekte und ist von links anfangend nach rechts fortlaufend zu lesen.

So ist z.B. der erste linke Punkt die Nr. 1, das entspricht dem Muster und dem Defekt Nr. 1.

Der daneben liegende wäre Nr. 2 usw.

Der letzte rechte Punkt des jeweiligen Tages ist der Vergleichs- bzw. Null-Wert ohne Therapie. Er ist besonders hervorgehoben.

Die aufgeführten Werte des jeweiligen Epithelisierungszustandes wurden durch das Errechnen des einfachen arithmetischen Mittels (Summe des Epithelisierungsgrades der einzelnen Versuchspersonen dividiert durch die Anzahl der in einem Versuch erfaßten 5 Probanden) gefunden.

Aus der Darstellung läßt sich deutlich ersehen, daß der 4. Tag, wie bereits beschrieben, besonders ins Auge fällt.

Hier zeigt sich, daß innerhalb von 24 Stunden die Defekte, die mit den wirkungsvollsten Mustern beschickt waren, einen sprunghaften Heilungsfortschritt zeigten und die Vergleichswerte (Null-Werte) bei weitem übertrafen.

Bemerkenswert ist die Feststellung, daß die drei schlechtesten Muster am ersten Tag vergleichsweise einen günstigeren Einfluß auf die Exsudation ausübten, aber vom 3. - 6. Tag deutlich hinter allen anderen Werten zurückblieben.

Um den Heilungsverlauf der exponierten Defekte (bester Wert = Nr. 5 = ●; schlechtester Wert = Nr. 7 = x; Null-Wert = □) zu verdeutlichen, wurden sie miteinander verglichen:

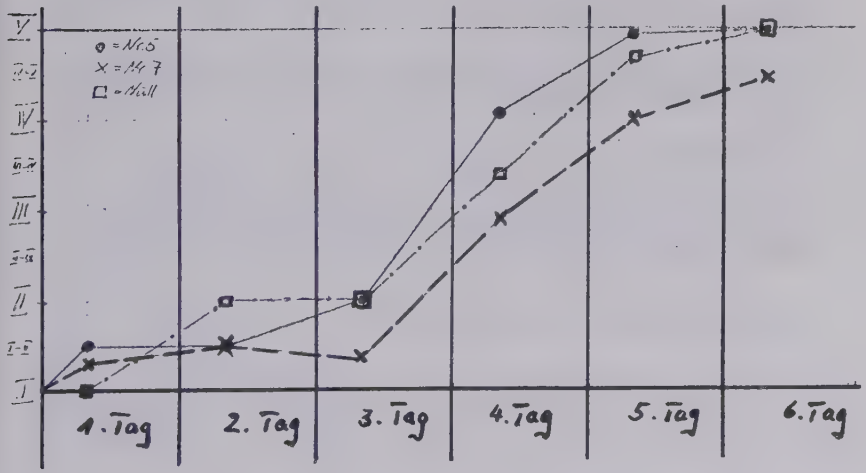


Abb. 2 ● = Nr. 5 = Linola = bester Wert
x = Nr. 7 = Decoderm Creme o,1 % = schlechtester Wert
□ = Null-Wert

Betrachtet man die einzelnen Defekte, so läßt sich erkennen, daß der Null-Wert bis zur ersten Kontrolle völlig unverändert blieb, am 2. und 3. Tag die Exsudation nachgelassen hatte und von da an einen nahezu kontinuierlichen Heilungsverlauf zeigte.

Bei der Betrachtung der Decoderm Creme 0,1 % (= Charge Nr. 7) fällt auf, daß eine, wenn auch nur geringe Exsudation bis zur dritten Kontrolle zu verzeichnen war.

Erst von diesem Zeitpunkt ab ließ sich überhaupt vom Fortschreiten im Epithelisierungsprozeß sprechen, der zwar ebenfalls wie der Null-Wert vom 3.Tage an nahezu kontinuierlich fortschritt, der Defekt aber am 6. Tag noch keine vollständig neu gebildete Epitheldecke zeigte.

Hier läßt sich unschwer sagen, daß die Heilungschancen unter diesem Muster deutlich beeinträchtigt werden, zumal eine frühzeitige Hemmung der Exsudation und damit die Voraussetzung für einen unproblematischen Heilungsablauf verzögert wurde.

Das als gut zu bezeichnende Muster Nr. 5, Linola, entwickelte seine volle Wirksamkeit zwar auch erst vom 3. Tag an, hob sich aber durch eine relativ frühzeitige Hemmung der Exsudation hervor. Weiterhin war der Defekt unter diesem wirksamen Muster bereits am 5. Tag als vollständig verheilt anzusehen.

Es läßt sich also zusammenfassend sagen, daß das Muster Nr. 7 primär in dieser Versuchsreihe keine Hemmung der Exsudation bewirkt und damit den Heilungsverlauf beeinträchtigt.

Das Muster Nr. 5 zeigt das Gegenteil, und zwar eine frühzeitige Exsudationshemmung und damit eine Beschleunigung des Heilungsverlaufes, der in einer frühzeitigen vollständig abgeschlossenen Epithelisierung ihren Ausdruck findet.

Bei der 2. Versuchsserie dienten ebenfalls 5 als hautnormal zu bezeichnende und nicht unter lokaler oder interner Steroid-Therapie stehende Patienten als Versuchspersonen.

Das Blasenziehen, das Abtragen der Blasendächer, das Beschicken und Abdecken wurde unter den gleichen Bedingungen vorgenommen, wie bei der vorausgehenden Versuchsserie.

Abweichend wurde hier mit dem erythemwirksamen UVB vorbestrahlt, d.h. nach dem Abtragen der Blasendächer wurden sämtliche Defekte dieser als Dorno-Strahlung bezeichneten ultravioletten Wellenlänge ausgesetzt.

Da diese Strahlung besonders fördernd auf die Exsudation wirkt, wurde mit diesem zusätzlichen Reiz das Bild einer massiven Entzündung geschaffen.

Die Bestrahlung wurde bei jeder Kontrolle vor dem Auftragen der Muster wiederholt.

Die Bestrahlungszeiten lagen bei 4, 6, 8 und 10 Minuten, der Abstand vom Birnenrand zum Defekt bei 50 cm.

Um lediglich die drei Blaseneinheiten zu bestrahlen, wurden den Rücken bedeckende Papierbahnen so ausgeschnitten, daß lediglich die drei Felder mit den Defekten von der Strahlung getroffen wurden.

Durch Vorversuche ließ sich zeigen, daß es bei längerer Bestrahlungszeit und kürzerem Abstand leicht zu Gewebsödemen mit anschließender Hautablösung kam.

Die Vorversuche zeigten auch, daß es relativ unbedeutend ist, ob die Bestrahlungszeit 2 oder 10 Minuten war.

Es ließ sich lediglich feststellen, daß mit zunehmender Bestrahlungszeit die intakten Hautareale zwischen den einzelnen Defekten mehr und mehr geschädigt wurden, ging die Bestrahlungszeit über die 10-Minuten-Grenze hinaus.

Um einen Überblick zu verschaffen, sollen die Patienten mit 4- und die mit 10-minütiger Bestrahlungszeit herausgenommen werden.

Nach einer Kontrolle über 6 Tage hinweg, nach jeweils 24 Stunden ergab sich für 4 Minuten Vorbestrahlung folgendes:

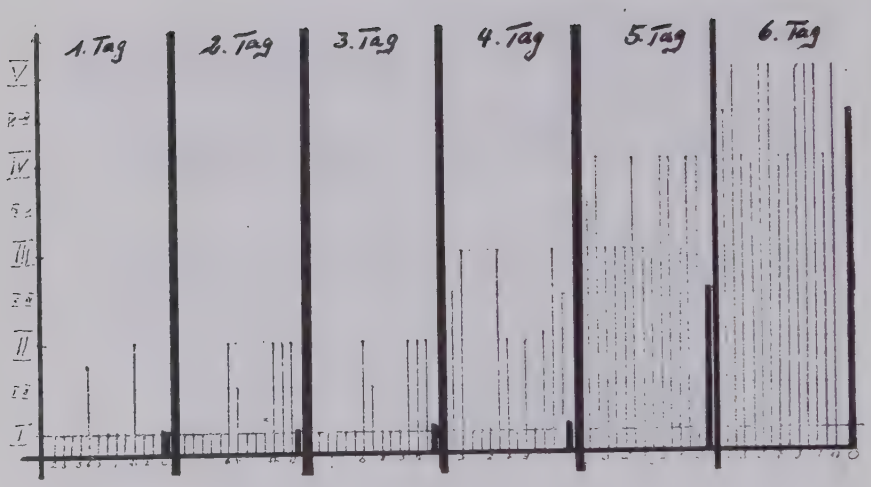


Abb. 3

Erhöht man die Bestrahlungszeit auf 10 Minuten, kommt man zu diesen Ergebnissen:

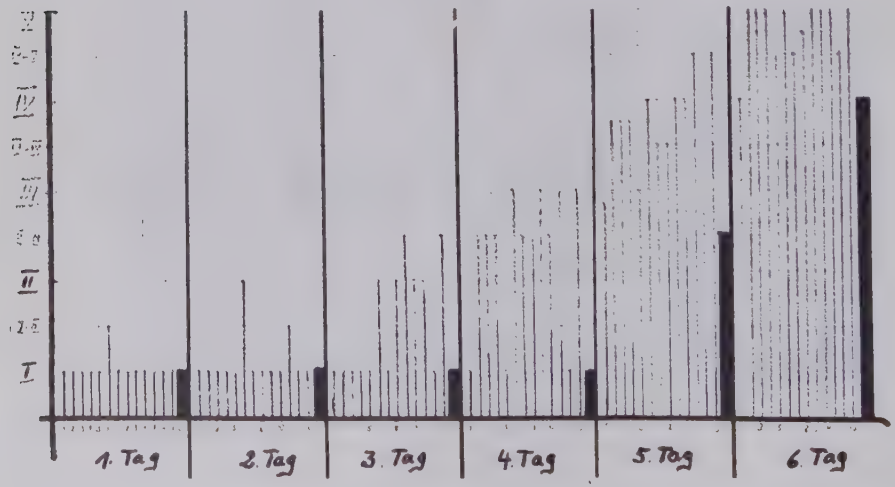


Abb. 4

Im Gegensatz zu der unbestrahlten Personengruppe, bei der bereits der 4. Tag für sechs Muster einen offensichtlichen Heilungsfortschritt erkennen ließ, ist an diesem Tag bei der mit UVB bestrahlten Gruppe lediglich erkennbar, daß in der Mehrzahl gerade das Stadium der Exsudation überwunden ist.

Es kann daher angenommen werden, daß sich die Epithelisierung in den ersten vier Tagen durch die Vorbestrahlung mit UVB offenbar verzögert und kaum zu beeinflussen ist.

Besonders augenfällig erscheint die Tatsache, daß die Muster Nr. 7 und Nr. 5 nicht mehr an exponierter Stelle stehen. Wie sich ersehen läßt, gehört die Charge Nr. 5 noch am fünften Tag zu den drei schlechtesten.

Nach anfänglichem Zurückbleiben, das noch bis zum 3. Tag anhält, leiten die als gut zu bezeichnenden Muster 6, 9, 10 und 13 (= Calmurid HC Salbe 1 %, Dec.Leercreme + 2 % Allantoin, Deidral Salbe, Dec. Salbe 0,05 %) einen beschleunigten Heilungsprozeß ein, indem sie sich deutlich von den anderen absetzen.

Weiterhin läßt sich erkennen, daß das am Anfang bei den unbestrahlten Versuchen als gut zu klassifizierende Muster Nr. 1 hinter allen anderen bei weitem zurückbleibt und etwa den gleichen Heilungsverlauf zeigt wie der unbehandelte Null-Wert.

Deutlich erscheint ebenfalls die Tatsache, daß bei dem UVB-Versuch erst der 5.Tag einen deutlichen Fortschritt in der Heilung erkennen läßt.

Durch die Bestrahlung hat sich also der Beginn der sichtbaren Heilung um einen Tag verzögert, was sich aber bis zum 6.Tag wieder ausgeglichen hat.

Bei den Kontrollen an den einzelnen Tagen fiel weiterhin auf, daß sich unter dem Verband auf den Defekten 1, 6, 7, 9, 11 und 12 ein weißlicher "Schorf" bildete, der eine gallertige Konsistenz besaß, den Defekten nicht fest auflag und sich tupfend entfernen ließ.

Bei jeder Kontrolle wurde dieser Belag abgenommen, um die Strahlungsintensität an diesen Stellen nicht zu beeinflussen.

Die Betrachtung der exponierten Muster Nr. 5 (= Linola) = schlecht und Nr. 6 (= Calmurid HC Salbe 1 %) = gut, ergibt, verglichen mit dem Null-Wert, folgendes Bild:

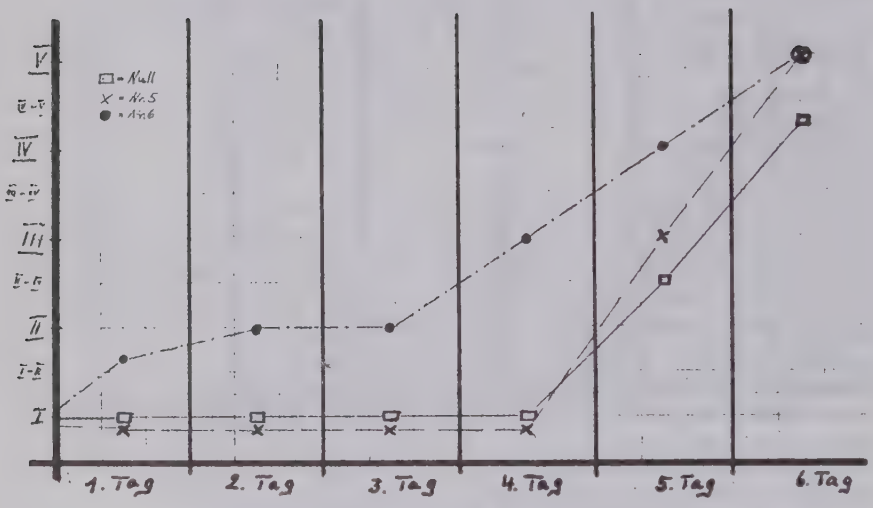


Abb. 5

Vergleichsweise zum unbestrahlten Test läßt sich feststellen, daß das beste Muster des Anfangstestes, nämlich Nr. 5, sich als schlechtestes in dieser Versuchsserie herausstellte.

Nach einer nahezu sofortigen Hemmung der Exsudation blieb der Defekt Nr. 6 über zwei Tage trocken ohne Heilungsfortschritt. Erst nach der dritten Kontrolle war ein lineares Fortschreiten im Heilungsverlauf zu erkennen.

Dem gegenüber verhielt sich das Muster Nr. 5 (= Linola) über die ganzen ersten 4 Tage hinweg genau konstant mit unbehandeltem Leerwert, um von diesem Zeitpunkt an beschleunigt zu verheilen und den Leerwert hinter sich zu lassen.

Unter der erythemwirksamen und die Exsudation anregenden Dorno-Strahlung kommt es also deutlich zu einem verzögerten Heilungsablauf, der sich besonders in den erste vier Tagen nach Defektsetzung bemerkbar macht.

Unter dem immer wieder neu einwirkenden Reiz des UVB-Lichtes und der damit immer wieder neu einsetzenden entzündlichen Reaktion büssen die Muster deutlich an ihrer spontanen Wirksamkeit ein, und die unbehandelten Defekte heilen nicht unter der gesetzten Frist von 6 Tagen ab.

Wie beim vorausgegangenen Versuchsablauf handelt es sich bei der folgenden 3. Versuchsmethode ebenfalls um eine Vorbestrahlung der 15 Defekte.

Die Wellenlänge war allerdings eine andere, nämlich UVA mit 315-4oo nm.

Sämtliche Vorbedingungen blieben die gleichen, lediglich der Abstand von der Filtervorderfläche zum Rücken des Patienten wurde auf 2o cm reduziert, da diese langwelligere Strahlung einer stärkeren Streuung in der Luft unterliegt.

Die Bestrahlungszeiten lagen auch hier im 2 Min-Abstand von 4 - 1o Minuten.

Die einzelnen Defektbezirke wurden allerdings nacheinander bestrahlt, da der Durchmesser des Strahlungsfilters zu klein war, um alle drei zu bestrahlenden Bezirke gleichzeitig zu erfassen.

Auch bei diesem Versuch sollen zwei Bestrahlungszeiten herausgezogen werden, obgleich keine allzu deutlichen Unterschiede zu verzeichnen waren.

So ergibt sich für die Vorbestrahlung von 4 Minuten mit UVA folgende Darstellung:

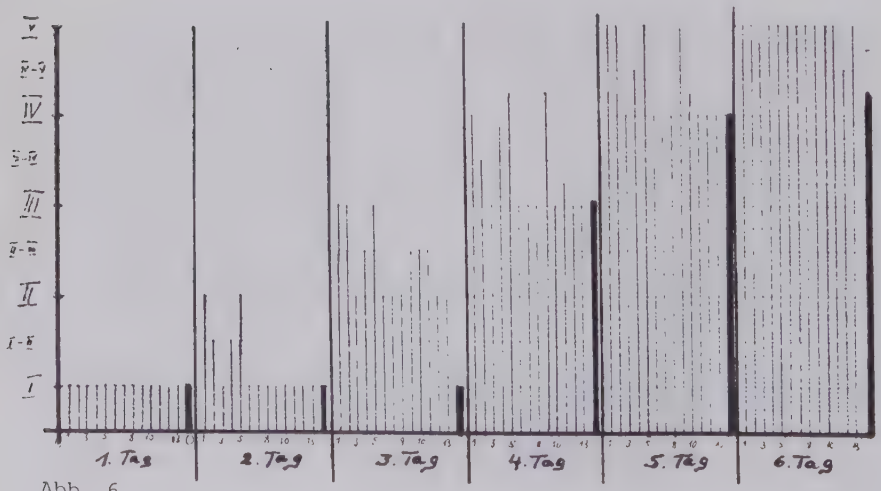
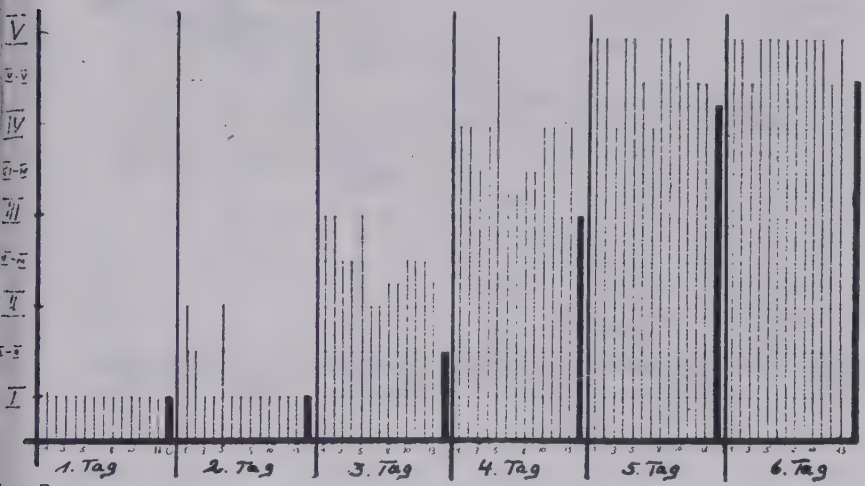


Abb. 6

Wenn die Bestrahlungszeit erhöht wird, also statt mit 4 mit 1o Minuten vorbestrahlt wird, so läßt sich unschwer erkennen, daß sich lediglich geringfügige Unterschiede ergeben:



b. 7

Es zeigt sich also auch bei dieser Wellenlänge, daß von einer Bestrahlungszeit von 4 Minuten an bis zu der von 1o Minuten nur geringe Unterschiede feststellbar sind.

Ein Vergleich mit der Abb. 1 zeigt, daß augenfällige Unterschiede besonders in den ersten zwei Tagen zu bemerken sind. Der zusätzliche Reiz der Bestrahlung hemmt in dieser Zeit die Wirksamkeit der einzelnen Muster, bzw. läßt sie erst am 3. Tag voll zur Wirkung kommen.

Der 4. Tag zeigt nahezu ähnliche Erfolge wie in Abb.1 und unterscheidet sich deutlich vom 4. Tag der Abb. 3 bzw. 4.

Wegen der geringeren Wellenlänge und der damit verbundenen Erythemwirksamkeit war dieses Ergebnis zu erwarten.

Auch bei diesem Versuch soll eine vergleichende Gegenüberstellung gemacht werden, um die unterschiedlichen Heilungstendenzen von zwei sich unterscheidenden

Mustern in Beziehung auf die unbehandelten Leerstellen zu verdeutlichen:

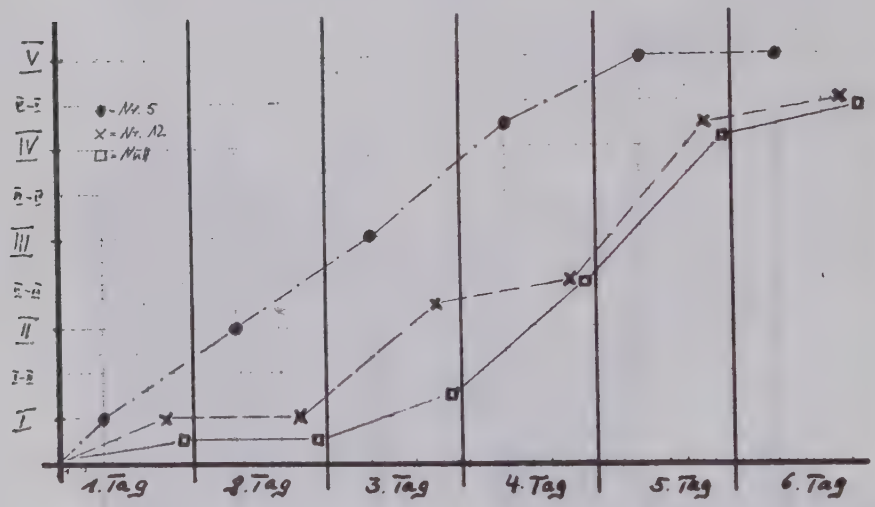


Abb. 8

Während bei der Abb. 1 die einzelnen Werte über den ganzen Heilungsverlauf hinweg grob gesehen einigermaßen parallel verliefen, und der unbehandelte Defekt am 6. Tag vollständig abgeheilt war, zeigen sich bei dieser vergleichenden Darstellung doch deutliche Unterschiede.

Verfolgt man das als gut zu bezeichnende Muster Nr. 5 (= Linola), so läßt sich erkennen, daß trotz des zusätzlichen Reizes am 2. Tag ein vollkommen trockener Defekt vorlag, der im Verlauf von drei Tagen abheilte.

Auffallend ist der vom ersten Tage an nahezu linear verlaufende Heilungsablauf, der einen Tag früher abgeschlossen war als bei den Bedingungen unter UVB.

Vergleicht man das Muster Nr. 12 (= Decoderm Creme o,1 % + 2 % Allantoin) mit dem Leerwert, läßt sich, wie auch bei Abb.5 eine gewisse Parallelität feststellen, die lediglich durch den 3. Tag aufgehoben wird.

Beide Defekte lassen also unter der UVA-Bestrahlung eine deutliche Hemmung des Heilungsablaufes erkennen, die einmal in der verzögerten Exsudationshemmung und zum anderen mit der damit verbundenen langsam fortschreitenden Epithelisierung in sofern ihren Ausdruck findet, als beide Defekte (Nr. 12 und Null-Wert) selbst bei der 6. Kontrolle noch nicht vollständig abgeheilt waren.

Bei dieser Testserie mit UVA waren ebenfalls weißlich-gallertige "Verschorfungen" in den ersten drei Tagen zu bemerken, die besonders bei den Mustern 1, 6, 7, 9, 11 und 12 ausgeprägt waren.

Unter der weniger erythemwirksamen UVA-Strahlung kommt es also im Vergleich zu der UVB-Strahlung zu einem schnelleren Nachlassen der Exsudation und damit zu besseren Heilungsergebnissen.

Die nun folgende 4. Versuchsserie unterschied sich von dem vorausgehenden Versuch dadurch, daß die Bestrahlung mit UVB genau 60 Minuten nach Auftragen der einzelnen Muster vorgenommen wurde.

Zu diesem Zweck wurden die Muster auf den Defekten belassen, so daß das UV-Licht direkt auf die Präparate einwirken konnte.

Auf diese Weise sind zwei Dinge nicht auszuschliessen:

a) eine Veränderung der auf UV anfälligen Chargen (besonders die mit Steroiden)

b) eine Abschirmung der Defekte durch den aufliegenden Präparate-Film, so daß die exsudative Wirksamkeit der Strahlung abgeschwächt wird. Auf diese Weise käme also nur eine minimale zusätzliche Reizung zustande.

Eine Übersicht über diesen, ebenfalls mit 5 Probanden durchgeführten Versuchsablauf ergibt dann folgendes Bild, das sich unter der mittleren Bestrahlungszeit von 6 Minuten zeigte:

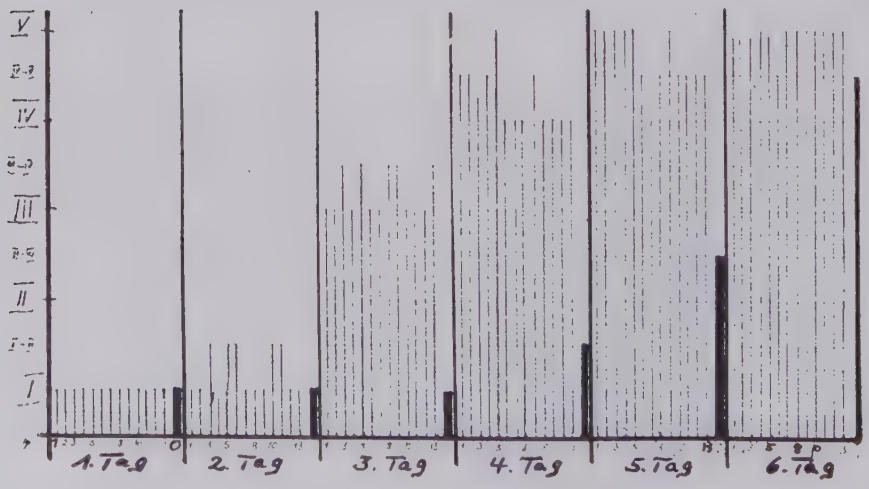


Abb. 9

Auch hier ist ebenso wie bei allen anderen Versuchen mit UV-Strahlung in den ersten zwei Tagen grob gesehen keine Hemmung der Exsudation und keine Ausbildung von neuem Epithel zu bemerken.

Wie auch bei den Abb. 6 und 7 ist hier ein deutlicher Heilungsfortschritt vom 2. zum 3. Tag zu erkennen.

Eine Hemmung der Exsudation trat erst nach zwei Tagen innerhalb 24 Stunden ein und zwar bei sämtlichen Präparaten.

Der 3. Tag der Abb. 1 und die entsprechenden Heilungszustände der Defekte werden also unter diesen Bedingungen innerhalb eines Tages übersprungen.

Vergleicht man die Leerwerte untereinander, so erkennt man ein deutliches Zurückbleiben des Heilungsvorgangs unter der Einwirkung von UVB.

Auch hier hebt sich wieder das Muster Nr. 5 (= Linola) hervor, das vor allen anderen Chargen den Zustand der völligen Heilung erreicht.

Gegenüber diesem Muster hebt sich das Präparat Nr. 6 (= Calmurid HC Salbe 1 %) ab.

Trotz anfänglichen Fortschritts bleibt der Heilungsablauf unter diesem Muster deutlich zurück.

Der Vergleich dieser Chargen und des Leer-Wertes untereinander drückt sich folgendermassen aus:

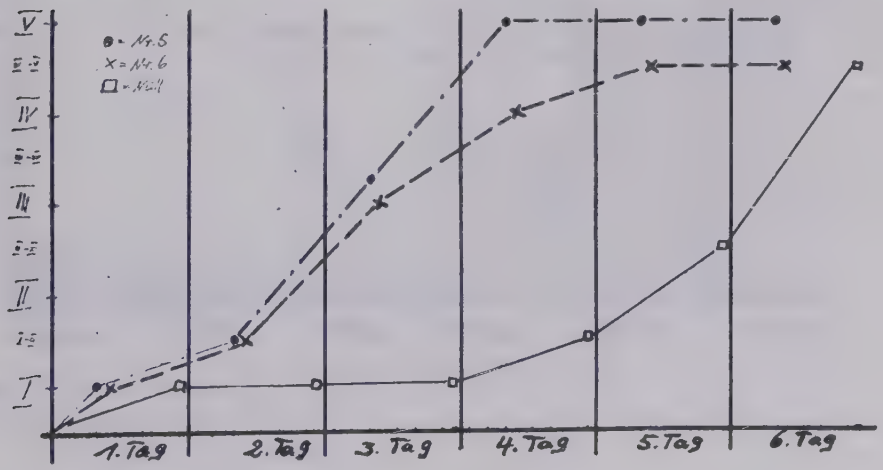


Abb. 10

Aus der Abbildung ist klar zu ersehen, daß die Heilung unter bestem und schlechtestem Muster dieser Serie über drei Tage hinweg nahezu völlig parallel verläuft.

Der 4. Tag läßt das Muster Nr. 5 verheilen, während das Präparat Nr. 6 von dem geradlinigen Heilungsablauf abbiegt und selbst am 6. Tag den Zustand V noch nicht erreicht hat.

Der Null-Wert verläuft über 4 Tage hinweg mit der Abb. 8 konform und unterscheidet sich auch nur unwesentlich vom Verlauf in der Abb. 5.

Die geringfügige Abweichung ist wohl darin zu suchen, daß die Heilungsbereitschaft individuell verschieden ist und sich auch bei einer Versuchsgruppe von 5 Personen nicht generalisieren läßt.

Verglichen mit den Werten der Abb. 3 und 4 ist bei dieser Versuchsserie klar zum Ausdruck gekommen, daß der Heilungsablauf bei weitem schneller vonstatten geht.

Das kann darin liegen, daß die Musterschicht die Defekte gegen das UV-Licht abgeschirmt hat oder daß die einzelnen Chargen von den kurzwelligen Strahlen beeinflußt wurden.

Die nahe Beziehung zur Abb. 1 läßt jedoch eher zu der ersten Annahme tendieren.

Bei der 5. Serie, die nun beschrieben werden soll, wurden die Defekte bei den 5 Personen zunächst mit den 13 Mustern beschickt und nach einer Einwirkungszeit von 6o Minuten mit UVA bestrahlt. Wie bei allen anderen Versuchen lagen auch hier die Bestrahlungszeiten mit 2-minütigem Abstand zwischen 4 und 1o Minuten.

Wie bei dem entsprechenden Versuch mit UVB soll auch hier auf eine mittlere Bestrahlungszeit von 6 Minuten eingegangen werden, da sich, wie bereits erwähnt, keine nennenswerten Unterschiede unter den darunter und darüber liegenden Zeiten ergeben.

Die Grenze von 1o Minuten durfte nicht überschritten werden, da sich sonst massive Hautablösungen einstellten.

Bei der Betrachtung der einzelnen Ergebnisse läßt sich auch hier wieder erkennen, daß es in den ersten zwei Tagen nicht zu einer Exsudationshemmung kommt:

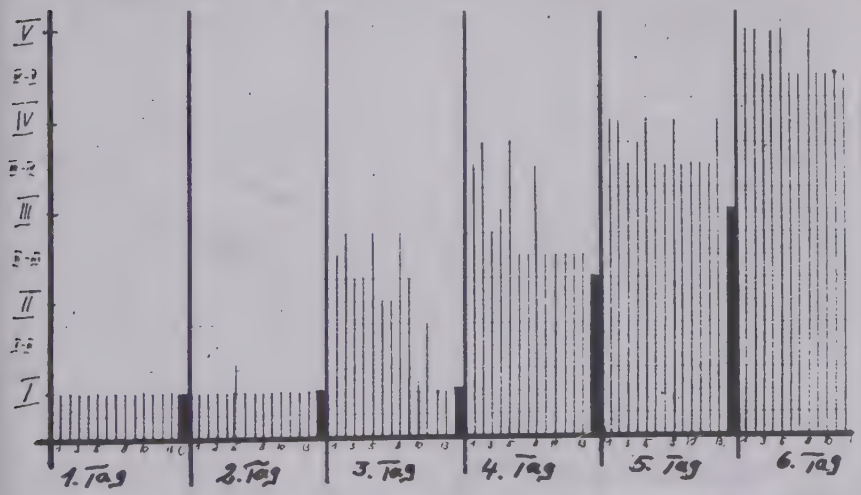


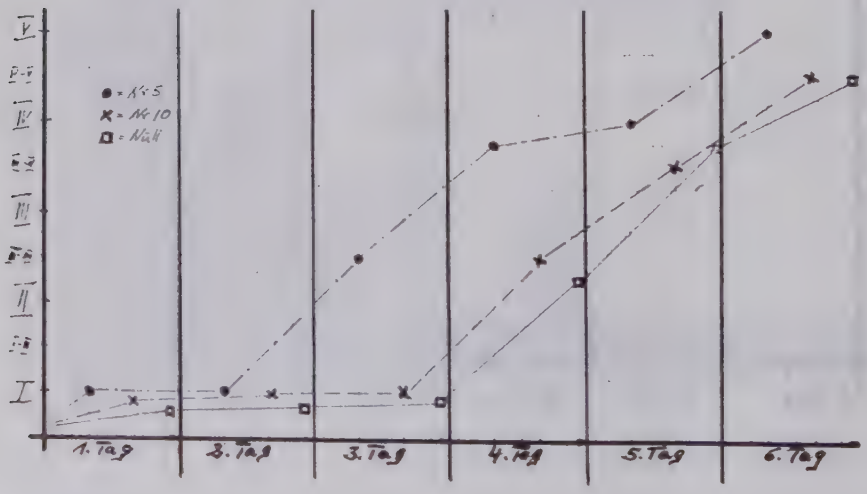
Abb. 11

Verglichen mit Abb. 6 scheint es unter der Einwirkung von UVA auf die Muster zu einer Veränderung der chemischen Struktur und damit der Wirksamkeit zu kommen. Erst nach der 2. Kontrolle kommt es zu einer Exsudationshemmung, am 6. Tag sind erst sechs Defekte voll ausgeheilt, im Gegensatz zu elf der Abb. 6 und zehn der Abb. 7.

Im Vergleich zur Abb. 1 zeigt sich hier am 4. Tag lediglich bei fünf Defekten erstes neu gebildetes Epithel, während es bei dem unbestrahlten Test nahezu alle sind.

Der 5. Tag stellt ebenfalls einen deutlichen Unterschied dar, denn in der Abb. 1 haben sämtliche Defekte zu diesem Zeitpunkt den Zustand IV erreicht und größtenteils sogar überschritten, während hier lediglich 5 Läsionen kurz vor der Abheilung stehen.

Zieht man aus diesen Ergebnissen die Muster mit den besten und den schlechtesten Heilerfolgen heraus, nimmt als Vergleichswert den Defekt ohne Therapie, so kommt man zu dem Ergebnis, daß Nr. 5 (= Linola) am besten und Nr. 10 (= Deidral Salbe) am schlechtesten abschneiden:



Beim Vergleich der beiden exponierten Muster fällt wiederum der 3. Tag ins Auge.

Nach vollkommen gleichem Verlauf über zwei Tage hinweg, setzt sich das Muster Nr. 5 (= Linola) deutlich ab, während Nr. 10 (= Deidral Salbe) und der Null-Wert nahezu parallel verlaufend langsam verheilen, ohne am 6. Tag den Zustand völliger Verheilung zu erreichen.

Verglichen mit der Abb. 2 verlaufen in beiden Darstellungen die Muster Nr. 5 sich nahezu entsprechend, bis auf den 5. Tag, an dem hier noch einmal eine Verzögerung im Heilungsablauf eingetreten ist.

An den Leer-Werten dieser Abbildung läßt sich wiederum die Verzögerung im Epithelisierungsfortschritt nachweisen.

Diskussion

Beim Vergleichen der einzelnen Versuchsserien lassen sich folgende Feststellungen treffen:

Wirkt zu keiner Zeit UV-Licht auf die experimentell erzeugten Läsionen, läßt sich beim Auftragen einzelner Muster eine spontane Exsudationshemmung beobachten.

Die Präparate 6 (= Calmurid HC Salbe 1 %) und 11 (= Calmurid Salbe) verursachen über eine Stunde hinweg eine stechende Schmerzempfindung, wenn sie mit den offenen Defekten in Berührung kommen. Der Grund ist wohl in den hohen Bestandteilen saurer bzw. basischer Komponenten (Milchsäure, Trimethylaminoessigsäure und Harnstoff) zu suchen, die zusammen einen prozentualen Bestandteil von 19,3 an den Salben haben. Diese Präparate erwiesen sich nach der durchgeführten Versuchsanordnung für die Therapie von akuten Hautschädigungen als ungeeignet.

Ein deutlicher Einschnitt im Heilungsprozess wird nach der dritten Kontrolle auffällig, da zu diesem Zeitpunkt die Neubildung von Epithel sprunghaft einsetzt. In den ersten 72 Stunden stehen offenbar die physiologischen Vorgänge im Vordergrund, die z.T. durch antiphlogistische Wirkung und Exsudationshemmung den Epithelisierungsvorgang vorbereiten. Es erhebt sich hier die Frage, ob diese Vorgänge dadurch erklärbar werden, daß die Wirkung der Steroide und der Grundlagen auf den Histaminhaushalt in den Mastzellen zum Tragen kommt.

Schafft man mit Vorbestrahlung mit UVB einen zusätzlichen Reiz und erzeugt dadurch ein massives entzündliches Modell, so läßt sich erkennen, daß dieses Bild über 72 Stunden hinweg nahezu unbeeinflußbar bleibt. Möglicherweise verzögert sich die Neubildung von Epithel durch die periodisch wiederkehrende Permeabilitätssteigerung der Haargefäße aufgrund der in den geschilderten Zeitintervallen einwirkenden Strahlung. Eine spontane Exsudationshemmung bleibt unter diesen Bedingungen aus.

Bei der Bestrahlung mit UVA kommt es zu einer bedeutend geringeren Reizung der Läsionen und damit zu einem abgeschwächten entzündlichen Erscheinungsbild, verglichen mit der UVB-Strahlung. Hier läßt sich wieder die Beeinflußbarkeit des Modells durch die vorliegenden Muster nachweisen, da die Exsudation herabgesetzt und die entstandene Schädigung durch die meisten Muster zu beseitigen ist.

Die Bestrahlung der 13 Chargen 60 Minuten nach dem Auftragen auf die Defekte durch ultraviolettes Licht läßt keine klaren Ergebnisse erkennen, wegen

a) einer möglichen chemischen Umstrukturierung der Muster

b) einer Abschirmung der Läsionen durch die Chargen gegen die Strahlung.

Als überdurchschnittlich gut bei der Epithelisierungsförderung erwiesen sich die Muster 1, 2, 9, 11 und in zwei Versuchsserien das Muster 5. Bei diesen Präparaten handelte es sich also um Crems bzw. Salben, denen kein Corticoid zugesetzt war.

Bei Nr. 9 befand sich in der Leercreme 2 % Allantoin, das den Effekt der reinen Grundlage nicht zu steigern vermochte.

Als mittelmäßig erfolgreich bei der beschleunigten Heilung können die Muster 13, 4, 8 und 3 angegeben werden. Die Decoderm Salbe (Nr. 13) mit dem Zusatz von 0,05 % Fluprednyliden-21-acetat in der etwas hydrophilen wasserfreien Grundlage lag hier in Bezug auf die zu überprüfende Epithelisierungsbeschleunigung an der Spitze. In der Untersuchungsgruppe von SCHWADERER übertraf dieses Präparat alle anderen Prüfchargen. Da aber diese Salbe bei den hier vorliegenden Ergebnissen schlechter abschnitt als die reine Grundlage (corticoidfrei), ist der heilungsfördernde Effekt mit grosser Wahrscheinlichkeit auf die Grundlage zurückzuführen.

Aufgrund des Ergebnisses des Musters Nr. 3 zeigt sich ebenfalls, daß durch den Zusatz von Allantoin keine nennenswerte Verbesserung des Heilungsprozesses zu verzeichnen war. Dieses Muster, nämlich die

Decoderm Salbe o,o5 % in Kombination mit 2 % Allantoin zeigt also keine Beschleunigung der Epithelisation.

Das Linola-Fett (Nr. 4) fällt im Vergleich zu Linola (Nr. 5) zurück. Der Zusatz von ß-Carotin, Vitamin-D_3-Cholesterin und Vitamin-E-acetat in Anwesenheit von nahezu doppelter Menge Linol-Linolensäure (125 ooo Sh.L.E. bei Linola - 2oo ooo Sh.L.E. bei Linola-Fett) scheint also offenbar keine wesentliche Beschleunigung der Epithelisierung herbeizuführen. Das schlechte Abschneiden dieser sehr fetten Salbe kann daran liegen, daß sich diese Konsistenz für akute exsudative Dermatosen - einen solchen Zustand provozierte das gewählte Modell nach KIESTALLA - nicht eignet.

Unter den Mustern 6(mit Ausnahme eines Versuchsablaufes), 7 und 12 blieb die Epithelisierung weit hinter den zuerst genannten zurück, obwohl sich auch hier eine begünstigte Heilungstendenz bemerkbar machte, verglichen mit den Defekten "ohne Therapie". Die als Nr. 6 vorliegende Calmurid-HC-Salbe zeigt bessere Heilungstendenzen als die beiden Fluprednyliden-acetat-haltigen Creme-Chargen 7 und 12, was wahrscheinlich auf die stärkere Wirkung des fluorierten Corticoides zurückzuführen ist.

Generell scheinen die untersuchten Corticoide den hier aufgeführten Heilungsprozess nicht negativ zu beeinflussen.

Die Frage, ob Crems oder Salben günstiger auf eine Epithelisierung einwirken, läßt sich hier nicht eindeutig klären. Allerdings scheint dieses Problem nicht so sehr vom Typ als vielmehr von der Rezeptur eines Präparates abzuhängen.

Die vorliegende Versuchsserie widerspricht den bisher vorliegenden Mitteilungen, daß ein Anabolikum durch Corticoide verzögerte Heilungsabläufe aufzuheben vermag.

Die Abklärung der Frage nach einer möglichen chemischen Umstrukturierung und die Frage, in wieweit sich die einzelnen Präparate, die bei diesem Modell immerhin sehr nahe nebeneinander aufgetragen

wurden, gegenseitig beeinflussen, sei es durch Verschiebung in die unmittelbare Umgebung während des Schlafes oder durch die Kleidung oder durch Permeationsvorgänge durch die intakten Epithelbrücken hindurch, würde den Rahmen dieser Arbeit sprengen und soll anderen Untersuchungen vorbehalten bleiben.

Zusammenfassung

Am Anfang der Arbeit wurde kurz auf die Wirkungsmechanismen von Steroiden und Grundlagen sowie auf ihre pharmakodynamische Wirkung an der menschlichen Haut eingegangen.

Nach einer Erklärung der Wirksamkeit verschiedener ultravioletter Wellenlängen auf die Haut sollte experimentell untersucht werden, welchen Einfluß Steroide und deren Grundlagen und einige Zusatzstoffe auf die Epithelisierung haben und ob sich Unterschiede in der Epithelisierung durch Vorbestrahlung mit UV zeigen.

Nach Auswertung der Ergebnisse ließ sich erkennen, daß sich eine exakte Reihenfolge nach den Heilungsqualitäten der vorliegenden 13 Muster nicht mit letzter Bestimmtheit aufstellen läßt. Den corticoidhaltigen Präparaten kommt jedenfalls keine epithelisierungsbeschleunigende Eigenschaft zu.

Die Ergebnisse, bei denen die Chargen ultravioletten Licht ausgesetzt waren, sind bis zu einem gewissen Grade zweifelhaft, wegen der schon angeführten Imponderabilien.

Literatur

K.ASO u.a.: "Local action of steroids", XIII.Congressus Internationalis Dermatologiae, München 1967, Springer-Verlag 1968 p. 184.

D.L.BERLINER, A.G.RUHRMANN: "Influence of steroids on fibroblasts". J.Invest.Dermatol.49, Nr.2:117 (1967).

BOES,M.: "Experimentelle Prüfung gelöster Steroide auf der Haut." Dissertation Tübingen (1969)

BORELLI,S.,H.GEHRKEN: "Therapeutische Vergleichsuntersuchungen mit zwei corticoidhaltigen Externa bei atopischer konstitutioneller Neurodermatitis". Schweiz.Rdschr.Med. (Praxis) 6o:1239-1241 (1971)

R.BREUER: "Ergebnisse der klinischen Prüfung eines neuen Dermotherapeutikums" Med.Welt 22/26 1o87 (1971)

FELDMANN,R.J.,MAIBACH,H.I.: "Percutaneous penetration ob steroids in man." J.Invest.Derm.52 89-94 (1969).

FISCHER,H.,STÜRNER,U.: "Zur vergleichenden Prüfung corticoidhaltiger Zubereitungen am Entzündungsmodell der Pyripherquaddel." Z.Haut-und Geschlechtskrkh. 44 549 (1969)

L.B.FISHER,H.I.MAIBACH: "Effekt of corticosteroids on human epidermal mitotic activity". Arch.Derm.,Vol.1o3 39 (1971)

G.HAGERMANN: "Über dermatologische Externa, insbesondere deren Abgabefähigkeit (releasing capacity)." Z.Haut- u.Geschlechtskrkh. 48 97-1o5 (1973)

HEINECKE, F.: "Prüfung verschiedener Corticosteroide im Hinblick auf ihre Vasokonstriktion und Entzündungshemmung an der menschlichen Haut." Dissertation Tübingen (1969)

HOLZMANN,H.,B.MORSCHES, R.GEBHARDT: "Untersuchung zur Frage der systemischen Wirkung großflächig applizierter Steroidexterna." Ärztl.Forsch.23 171 (1972)

HOPSU-HAVU,V.K.,P.TOUHIMAA: "Quantitative and Radioautographic Studies on the Penetration Kinetics of 9 α-fluoro-16-methylene-prednisolone-21-acetate-7-T in Human Skin."
Arch.klin.exp.Derm. 239 252-265 (197o)

ISTVANOVIĆ,N.: "Über die Wirkung einer neuen Corticosteroid-Creme ST L 11o6 comp."
Z.Haut- u.Geschlechtskrkh. 42 9o3 (1967)

KEPPLER,I.: "Experimentelle Untersuchung zur Beeinflussung pathologischer Gefäßerweiterung der Haut durch lokale Pharmaka."
Dissertation Tübingen (1971).

KOHLER,H.G.: "Methodische Untersuchungen zur getrennten Erfassung der Vasokonstriktion und Entzündungshemmung bei externen Corticoidzubereitungen unter Berücksichtigung der Grundlage."
Dissertation Tübingen (1969).

KRAFT,H.G.,J.HARTING, H.KIESER: "Tierexperimentelle Prüfung eines topisch wirksamen 9α-Fluor-16-methylen-prednisolonesters (Fluprednyliden-21-acetat)."
Arzn.Forsch.(Drug Res.) 18 19-24 (1968).

KRAFT,H.G.,J.HARTING: "Tierexperimentelle Untersuchungen mit einem 9α-Fluor-16-methylen-prednisolonester (Fluprednyliden-21-acetat)."
Arzn.Forsch. (Drug Res.) 18 15-19 (1968)

LÜCKER,P.,H.NOWAK: "Tierexperimentelle Untersuchung zur Penetrationskinetik eines 9α-Fluor-16-methylen-prednisolonesters (Fluprednyliden-21-acetat) am Schwein."
Arzn.Forsch. 18 24 (1968).

LÜCKER,P.,H.NOWAK,G.STÜTTGEN, G.WERNER: "Penetrationskinetik eines tritiummarkierten 9α-Fluor-16-methylen-prednisolonesters nach epikutaner Applikation beim Menschen."
Arzn.Forsch. 18 27 (1968).

LÜCKER,P.,H.NOWAK: "ETACORTIN-Kortikoidzubereitung mit depotähnlichem Effekt."
Kosmetische Dermatologie 42 31 (1972)

MALCOLM,W.,GREAVES,W., McDONALD-GIPSON: "Inhibitation of prostaglandine biosynthesis by corticosteroids."
Brit.Med.J. 2 82 (1972).

MILBRAND,R.: "Ein Doppelblind-Halbseiten-Versuch zur Feststellung therapiegerechter und risikoarmer Dosierung mit Fluprednyliden-21-acetat-creme."
Der Landarzt 47 246-248 (1971)

NIKOLOWSKI,W.: in: Cortisonderivate in Klinik und Praxis, 5.Auflage, 1968, G.Thieme-Verl., Stuttg., S.172

NÜRNBERG,E.: "Beitrag zur Kenntnis ambiphiler Cremesysteme." Pharmazeutische Zeitung 4o 1466 (1971)

PETER,G.,F.SCHRÖPL: "Zur Frage der systematischen Wirkung von Fluprednyliden-21-acetat-Creme nach Applikation größerer Mengen." Int.Zschr.klin.Pharm.,Ther.,Toxikol.1 83-86 (1969)

RAAB,W.: "Probleme der lokalen Corticosteroidbehandlung." Hüthig Verlag GmbH, Heidelberg, (1971)

REISERT,P.M.,H.EISSNER: "Untersuchungen über die hypophysenhemmende Wirkung von 9α-Fluor-16-Methylen-Prednisolon Acetat bei lokaler Anwendung in o,1 %iger Creme." Arzn.Forsch. 18 31 (1968)

SCHIEFERSTEIN,G.: "Beitrag zur lokalen Anwendung der Corticosteroide." Z.Haut-u.Geschlechtskrkh. 41 354-363 (1966)

SCHWADERER,A.: "Über die Beurteilung der Wirkung verschiedener Salben,Gele und Puder bezüglich der Heilung experimentell erzeugter Epitheldefekte." Dissertation Tübingen (1971)

SCHNEIDER,W.: "Corticosteroidtherapie in der Dermatologie." Deutsche med.Woschr. 84 2219-2222 (1959)

SCHNEIDER,W.,SCHÖNFELD,W.: in: Lehrbuch der Haut- und Geschlechtskrkh. Thieme-Verl.,Stuttg. (1965)

SCHWIND,K.: Fluprednyliden-21-acetat, klinische Prüfung des Steroids und der Kombination mit Gentamycin bei topischer Anwendung." Arzn.Forsch. (Drug Res.) 18 31-35 (1968)

SWANBECK,G.: A new treatment of ichthyosis and other hyperceratotic conditions." Acta Derm.-Venerol. 48 p.123 (1968)

SWANBECK,G.: "Karbamid Kräm mot torr och hyperkeratotisk hud." Läkartidningen 65 p 2286 (1968)

TRONNIER,H.:	"Über die experimentelle Prüfung von entzündungshemmenden Steroiden an der menschl. Haut." Berufsdermatosen 8 Heft 1 (1960)
TRONNIER,H.:	"Zur Wirkung von Salbengrundlagen an der menschlichen Haut." Aesthetische Medizin 11 350-359 (1962)
TRONNIER,H.:	"Über die Wirkungsweise indifferenter Salben und Emulsionssysteme an der Haut in Abhängigkeit von ihrer Zusammensetzung." Editio Cantor KG (1964)
TRONNIER,H.:	"Zur externen Anwendung von Corticosteroiden und zur Prüfung ihrer Wirksamkeit." Der Landarzt 44.Jahrg. Heft 5 227-233 (1968)
TRONNIER,H.:	"Vergleich zwischen der vasokonstriktorischen und entzündlichen Wirkung verschiedener Kortikosteroide." XIII.Congr.Internat.Dermatol.München 1967/Springer-Verlag 1968 p.172
TRONNIER,H.:	Allgemeine Therapie in: Haut- u. Geschlechtskrkh.,Bode/Korting II 753, G.Fischer-Verlag Stuttgart (1970)
TRONNIER,H.:	Sonderdruck aus: Haut- u. Geschlkrkh. Fischer-Verlag 749, 756-757, 761-763 Lichtschäden und Lichtausschläge S. 160-162 (1970)
UITTO,J.,H.TEIR,K.K.MUSTAKALLIO:	"Corticosteroid-induced inhibition of the biosynthesis of human skin collagen." Biochemical Pharmacology, Vol.21 2161-2167 (1972)
WAGNER,W.:	"Über die Rolle der salbengrundlage bei der lokalen Cortisontherapie." Münchner Med.Woschr. 5 199-200 (1959)
WEITGASSER,H.:	"Klinische Untersuchungen mit Fluprednyliden-acetat." Wiener Med.Wschr. 122 53-55 (1972)
v.WERDER,F.,H.J.MANNHARDT, K.H.BORK,K.BRÜCKNER u. K.IRMSCHER:	"Synthesen des lokalentzündungshemmenden Fluprednyliden-21-acetates." Arzn.Forsch. 18 7 (1968)
WERNER,M.,RUPPERT,V.:	Praktische Allergiediagnostik G.Thieme-Verlag Stuttgart (1968)

ZESCH,A.,H.SCHAEFER: "Penetrationsverhalten verschiedener radiomarkierter Steroide an der menschlichen Haut."
Arzn.Forsch. (Drug Res.) 23 (1973)

ZIMMERMANN,B.: "Experimentelle Prüfung von Externa mit entzündungshemmenden Zusätzen im UV-Test bei Verwendung unterschiedlicher Wellenlängen."
Dissertation Tübingen (197o).

Am Schluß meiner Arbeit ist es mir ein besonderes Anliegen, Herrn Professor Dr. Wilhelm Schneider dafür zu danken, daß er mir die Möglichkeit bot, an seiner Klinik im Externa-Labor meine Untersuchungen durchzuführen.

Ebenso möchte ich Herrn Professor Dr. Hagen Tronnier für die Überlassung des Themas und das Interesse, das er meiner Arbeit jederzeit entgegenbrachte, aufrichtig danken.

Lebenslauf

Als drittes Kind des Oberstfeldmeisters a.D. Hans-Gerhard Taaks und seiner Ehefrau Anneliese, geb. Grumbrecht, wurde ich, Carsten, Johann, Gustav T a a k s am 3. Januar 1944 in Brünn geboren.

Aufgrund des Zusammenbruchs mußte unsere Familie diese Stadt verlassen und gelangte 1945 nach Bad Salzdetfurth, dem Geburtsort meiner Mutter, unserem jetzigen Wohnsitz.

Im Oktober 1950 wurde ich hier eingeschult und wechselte Ostern 1955 auf das Gymnasium Andreanum in Hildesheim über. Im Februar 1965 bestand ich an dieser Schule das Abitur.

Nachdem ich im Sommer 1968 von der Bundeswehr als Leutnant d.R. entlassen war, begann ich im Wintersemester 1968/69 das Studium der Zahnmedizin in Tübingen.

Im Frühjahr 1970 bestand ich die naturwissenschaftliche und im Herbst 1971 die zahnärztliche Vorprüfung, am 18. Juni 1974 das zahnmedizinische Staatsexamen.